

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Dina Bajraktarević

**Akutna bubrežna insuficijencija u
perioperacijskom razdoblju**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje pod vodstvom doc. dr.sc Daniele Bandić Pavlović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

SADRŽAJ

| | |
|---|----|
| 1. SAŽETAK..... | I |
| 2. SUMMARY..... | II |
| 3. UVOD..... | 1 |
| 4. DEFINICIJA..... | 2 |
| 4. 1. ANESTEZIJA I VRSTE ANESTEZIJE..... | 2 |
| 4. 2. ANESTETICI I MEHANIZAM DJELOVANJA..... | 3 |
| 5. BUBREG..... | 4 |
| 5. 1. ANATOMSKO-HISTOLOŠKA GRAĐA BUBREGA..... | 4 |
| 5. 2. FIZIOLOGIJA BUBREGA..... | 4 |
| 6. AKUTNA BUBREŽNA INSUFICIJENCIJA..... | 6 |
| 6. 1. KLASIFIKACIJA..... | 6 |
| 6. 2. BIOMARKERI..... | 9 |
| 6. 3. ETIOLOGIJA I INCIDENCIJA..... | 10 |
| 6. 4. PATOFIZIOLOGIJA I PATOGENEZA..... | 13 |
| 7. PREOPERATIVNI PERIOD..... | 16 |
| 7. 1. PROBRIR PACIJENATA I RIZIČNI ČIMBENICI..... | 16 |
| 8. INTRAOPERATIVNI PERIOD..... | 19 |
| 9. POSTOPERATIVNI PERIOD..... | 22 |
| 9. 1. KOMPLIKACIJE..... | 23 |
| 10. ZAŠTITNE MJERE..... | 24 |
| 11. ZAKLJUČAK..... | 27 |
| 12. ZAHVALE..... | 28 |
| 13. LITERATURA..... | 29 |
| 14. ŽIVOTOPIS..... | 37 |

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ABI - akutna bubrežna insuficijencija

ACE - angiotenzin konvertirajući enzim (eng. Angiotensin Converting Enzyme)

AKICS - eng. Acute Kidney Injury following Cardiac Surgery

AKIN - eng. Acute Kidney Injury Network

ANP - atrijski natriuretski peptid (eng. atrial natriuretic peptide)

ATN - akutna tubularna nekroza (eng. acute tubular necrosis)

CPB - kardiopulmonarni bypass ili ekstrakorporalna cirkulacija (eng. cardiopulmonary bypass)

Cys C - cistatin C (eng. cystatin C)

ESRD - terminalni stadij bubrežnog zatajenja (eng. End-stage Renal Disease)

GABA - gama aminobutirična kiselina (eng. gamma aminobutyric acid)

GDT - eng. goal directed therapy

GF - glomerularna filtracija (eng. glomerular filtration)

IL-18 - interleukin 18

JIL - jedinica intenzivnog liječenja

KBB - kronična bubrežna bolest

KDIGO - eng. Kidney Disease Improving Global Outcomes

KIM-1 - eng. Kidney Injury Molecule-1

KOPB - kronična opstruktivna bolest pluća

L-FABP - eng. liver-type fatty acid binding protein

MAK - minimalna alveolarna koncentracija

MAP - srednji arterijski tlak (eng. mean arterial pressure)

MODS - sindrom višestrukog organskog zatajenja (eng. multiple organ dysfunction syndrome)

NGAL - lipokalin udružen sa neutrofilnom gelatinazom (eng. Neutrophile Gelatinase-Associated Lipocalin)

NMDA - N-metil-D-aspartat (eng. N-methyl-D-aspartate)

NSAID - nesteroidni protuupalni lijekovi (eng. nonsteroidal anti-inflammatory drugs)

NYHA - New York Heart Association

PCI - perkutana koronarna intervencija (eng. percutaneous coronary intervention)

RAAS - renin-angiotenzin-aldosteron sustav (eng. renin-angiotensin-aldosterone system)

RIFLE - eng. Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal disease

sCr - serumski kreatinin (eng. serum creatinine)

SMV – srčani minutni volumen

1. SAŽETAK

AKUTNA BUBREŽNA INSUFICIJENCIJA U PERIOPERACIJSKOM RAZDOBLJU

Dina Bajraktarević

Akutna bubrežna insuficijencija (ABI) je klinički sindrom koji je česta i ozbiljna komplikacija nakon velikih operativnih zahvata, te u velikoj mjeri doprinosi povećanju stope morbiditeta i mortaliteta, produljenom boravku pacijenata u bolnici, te višim troškovima liječenja. Podloga oštećenja bubrega je multifaktorska, te uključuje brojne preoperativne, intraoperativne i postoperativne faktore. Važan rizični faktor predstavljaju hitni operativni zahvati i opsežne operacije u kritičnih pacijenata s posebnim naglaskom na kardiokirurške operacije i transplantaciju organa. Široka uporaba nefrotoksičnih lijekova, kontrasta i diuretika u perioperacijskom periodu su odgovorni za značajan broj bolničkih ABI. Poznavanje mogućih uzroka insuficijencije, kao i razumijevanje njene patofiziologije olakšava nam ranu identifikaciju oštećenja bubrežne funkcije, pravovremenu primjenu terapije, te sprječavanje pojave komplikacija i daljnje progresije bolesti. Mehanizam s kojim ABI pridonosi povećanom mortalitetu još nije u potpunosti jasan, ali moguća objašnjenja su volumno preopterećenje, abnormalnosti u koagulaciji, povećana incidencija sepse s multiorganskim zatajenjem, te disfunkcija vitalnih organa posredovana citokinima ili imunološkim sustavom. Kvalitetna preoperativna priprema, prepoznavanje i modifikacija rizičnih faktora od velike su važnosti za poboljšavanje ishoda pacijenata. Najbitniji čimbenici za uspješnu prevenciju oštećenja bubrega su pravilna nadoknada tekućine, održavanje euvolemije, sprječavanje prolongirane ishemije, te izbjegavanje hipotenzije i nefrotoksičnih lijekova tijekom cijelog perioperacijskog razdoblja. Unatoč napretku medicine na području intenzivne skrbi, dijalize i kirurških tehnika liječenje ABI je uglavnom suportivno, stoga je težište stavljeno na prevenciju bubrežnog oštećenja u rizičnih pacijenata. Novije studije uglavnom analiziraju patofiziologiju, preoperativne rizične faktore i rane biomarkere, te strategije perioperacijskog očuvanja bubrežne funkcije.

Ključne riječi: akutna bubrežna insuficijencija, perioperacijsko zbrinjavanje, kirurško liječenje

2. SUMMARY

PERIOPERATIVE ACUTE KIDNEY INJURY

Dina Bajraktarević

Acute renal injury (ARI) is a clinical syndrome which is a common and serious complication after major surgeries and is largely associated with increased patient morbidity, mortality, prolonged hospital stays and greater healthcare costs. The etiology of renal damage is multifactorial and includes many preoperative, intraoperative and postoperative factors. Important risk factors represent emergency surgery and major surgery in the critically ill patients with special attention on cardiac and transplantation surgeries. Common use of nephrotoxic drugs, contrast dye and diuretics in the perioperative period are responsible for a significant amount of in-hospital ARI. The knowledge of possible causes of insufficiency, as well as comprehension of her underlying pathophysiology facilitates early identification of renal damage, prompt treatment and also prevention of complications and further progression of disease. The mechanism by which ARI itself contributes to increased mortality remains not completely understood, but possible explanations are volume overload, an increased incidence of sepsis with multiorgan failure, abnormalities in coagulation and cytokine or immunemediated major organ dysfunction. Adequate preoperative preparation, recognition and modification of risk factors have great importance for improving patients outcome. The key factors for succesful prevention of renal damage are correct fluid management, the maintenance of euvolemia, prevention of prolonged ischemia and also avoidance of hypotension and nephrotoxic drugs during the entire perioperative period. Despite a growing body of literature on area of intensive care, dialysis and surgical techniques, the treatment of ARI remains mainly supportive, so the aim of management is prevention of renal damage in patients at risk of developing ARI. New studies mostly analyze the pathophysiology, preoperative risk factors, early biomarkers and the strategies employed for perioperative renal protection.

Key words: acute renal injury, perioperative management, surgical treatment

3. UVOD

Oštećenje bubrega je prvi korak potencijalno fatalne kaskade koja vodi ka zatajenju bubrega (1). Od ranije poznat termin akutno zatajenje bubrega danas se odnosi na tešku disfunkciju koja u svom klasičnom obliku zahtijeva dijalizu ili neku drugu nadomjesnu terapijsku intervenciju, dok pod izrazom akutna bubrežna insuficijencija (ABI) mislimo na bilo koje iznenadno smanjenje bubrežne funkcije. ABI predstavlja čest problem perioperacijskog razdoblja koje obuhvaća period od vremena primitka u bolnicu radi operativnog zahvata do vremena otpusta iz bolnice, te kao neovisan faktor pridonosi ukupnom morbiditetu i mortalitetu pacijenata (2). Dijagnostički kriteriji koji se temelje na porastu vrijednosti serumskog kreatinina (sCr) i smanjenoj sekreciji urina su pospješili detekciju ABI, ali nijedan nije u potpunosti osjetljiv, niti specifičan. Čak se i blaga prolazna renalna disfunkcija povezuje s povećanim rizikom smrti neovisno o drugim postoperativnim komplikacijama i komorbiditetima (3). Također rezultira većim troškovima liječenja što je posebice izraženo kada je pacijentu potrebna jedna od metoda nadomjesne terapije bubrežne funkcije (4). U velikom broju slučajeva dijagnoza se kasno postavi, te liječenje nije optimalno (5). U preživjelih pacijenata oporavak često nije potpun i epizode ABI su značajan rizični faktor za pojavu ili pogoršanje već postojeće kronične bubrežne bolesti (KBB) (6).

4. DEFINICIJA

4.1. ANESTEZIJA I VRSTE ANESTEZIJE

Pod pojmom anestezija smatramo postupke kojima se s jedne strane omogućuju što povoljniji uvjeti kirurgu za obavljanje operativnog zahvata, a s druge se strane pacijentu osigurava potpuno odstranjenje osjeta boli, kao i sjećanja na neugodne doživljaje tijekom zahvata ako je to potrebno. Uloga anesteziologa je pružanje potpune sigurnosti za sveukupno zdravlje pacijenta koji tijekom samog zahvata može biti svjestan ili bez svijesti. Napretkom medicine, razvojem modernijih anestetika s jasnim mehanizmom djelovanja te aparata za anesteziju i praćenje vitalnih parametara, anestezija je postala mnogo sigurnija za pacijente. Umjetnim putem, primjenom plinova ili ubrizgavanjem lijekova prije operativnog zahvata, izaziva se kontrolirano i reverzibilno stanje gubitka svijesti, izostanak odgovora na bolne podražaje, te mišićna relaksacija. Svaka vrsta anestezije ima svoje specifičnosti i prilagođena je pacijentu, njegovom zdravstvenom stanju, te kirurškom zahvatu. Postoje tri glavne kategorije anestezije od kojih svaka ima različite oblike i načine, a to su opća, regionalna i lokalna anestezija.

U širem smislu opća anestezija osigurava gubitak osjeta uz gubitak svijesti, mišićnu relaksaciju i ublažavanje odgovora simpatičkog dijela živčanog sustava na stresni podražaj uzrokovan operativnim zahvatom. Kombinacijom anestetika (intravenskih hipnotika, inhalacijskih anestetika), analgetika (opioida) i mišićnih relaksansa postizemo adekvatnu anesteziju (7).

Regionalna anestezija se koristi za blokadu osjeta u određenom dijelu tijela tijekom i nakon operacije. Oko živaca koji opskrbljuju područje zahvata izravno se ubrizgava anestetik, te se izaziva neosjetljivost zbog nastanka blokade prijenosa impulsa aksonima. Postoje dvije vrste regionalne anestezije: centralni (spinalna i epiduralna anestezija) i periferni blokovi (7).

U lokalnoj anesteziji, radi izazivanja privremenog gubitka boli, anestetik se ubrizgava u tkivo oko lokacije najčešće manjeg operacijskog zahvata. Lokalni anestetici su sredstva koja se primijenjuju u regionalnoj i lokalnoj anesteziji. Oni reverzibilno i privremeno blokiraju prijenos podražaja u perifernim živcima na mjestu primjene. Mehanizam djelovanja temelji se na blokadi natrijevih kanala u membrani živca čime se sprječava započinjanje i širenje akcijskog potencijala. Bupivakain, lidokain, mepivakain, ropivakain i tetrakain samo su neki od lokalnih anestetika (8).

4.2. ANESTETICI I MEHANIZAM DJELOVANJA

Intravenski hipnotici i inhalacijski anestetici su lijekovi koji dovode do gubitka svijesti, a opiodi do gubitka boli.

Intravenski anestetici su primarna sredstva koja se upotrebljavaju za indukciju i održavanje anestezije, a inhalacijski su korisni za indukciju kod djece, te pacijenata kod kojih ne postoji mogućnost intravenskog pristupa. Ključni faktor u njihovoj farmakokinetici je lipofilnost koja im omogućuje veoma brzo djelovanje i uvod u anesteziju za otprilike 20-ak sekundi. Njihovo kratko djelovanje je posljedica preraspodjele u druga tkiva zbog čega im koncentracija u SŽS brzo opada. Ciljevi intravenskih anestetika su najčešće receptori za glutamat koji je glavni ekscitatorni neurotransmitter ili receptori za GABA koja je glavni inhibirajući neurotransmitter. U intravenske anestetike ubrajamo tiopental, etomidat, ketamin, midazolam i propofol (9).

Inhalacijski su anestetici plinovi ili lako hlapljive tekućine koje se nalaze u smjesi s kisikom ili zrakom, te se udisanjem preko maske unose u organizam. Njihovo ciljno mjesto djelovanja nije sigurno, no pretpostavlja se da mogu utjecati na razne receptore kao što su GABA i NMDA receptori, te glicinski, acetilkolinski i serotonininski receptori. Posebna prednost inhalacijske anestezije je potpuni nadzor nad unosom i eliminacijom anestetika jer se on unosi i izlučuje disanjem. Povećanjem parcijalnog tlaka anestetika povećava se njegova koncentracija u smjesi što omogućuje lako upravljanje anestezijom. Mjera anestetičke aktivnosti je minimalna alveolarna koncentracija (MAK) koja predstavlja najmanju alveolarnu koncentraciju inhalacijskog anestetika dostatnu da spriječi pokret u 50% pacijenata kao odgovor na kiruršku stimulaciju. Njena se vrijednost izražava u postocima, te što manji MAK inhalacijski anestetik ima to je potentniji. U ovu skupinu ubrajamo dušični oksidul, desfluran, sevofluran, izofluran i halotan koji se danas rijetko koristi (10).

Dugo se vjerovalo da inhalacijski anestetici imaju nefrotoksičan učinak. Međutim, zadnja istraživanja su pokazala da halogenizirani plinski anestetici zahvaljujući svom protuupalnom u protuishemijskom učinku imaju protektivno djelovanje na bubrežnu funkciju. Nadalje se pokazalo da pacijenti anestezirani s propofolom imaju manju incidenciju akutne bubrežne insuficijencije. Iz svega navedenog se može zaključiti da je izbor anestetika važan faktor u prevenciji ABI u perioperacijskom razdoblju (11).

5. BUBREG

5.1. ANATOMSKO-HISTOLOŠKA GRAĐA BUBREGA

Bubrezi su parni organi koji su smješteni retroperitonealno između 12. prsnog i 3. slabinskog kralješka. Desni je bubreg uvijek smješten malo niže od lijevog. Topografski, desni bubreg dolazi u odnos s desnim jetrenim režnjem, duodenumom, te desnom fleksurom debelog crijeva, a njegov hilus leži uz donju šuplju venu. Lijevi bubreg dolazi u odnos sa želucem, poprečnim debelim crijevom, te sa slezenom. Na gornjem polu oba bubrega smještena je nadbubrežna žlijezda, a kroz njihove hiluse prolaze bubrežna arterija, vena, limfne žile i živci, te mokraćovod. Parenhim bubrega je obavijen vezivnom kapsulom oko koje se nalazi sloj masnog tkiva čija je funkcija održavanje bubrega u normalnom položaju. Bubreg je građen od kore (cortex) i srži (medulla). Srž svakog bubrega sadrži 5-11 bubrežnih piramida, a svaka piramida s pripadajućim dijelom kore čini bubrežni režanj (lobus renalis). Osnovna strukturna i funkcionalna jedinica bubrega je nefron. Svaki nefron sposoban je samostalno stvarati mokraću, te se sastoji od glomerula ili bubrežnog (Malthigijeva) tjelešca gdje se vrši filtracija krvi i bubrežnog kanalića kojeg dijelimo na proksimalni kanalić, silazni i uzlazni krak Henleove petlje, distalni kanalić, te sabirne kanaliće (12). U bubrežnoj kori smješteni su glomeruli s Bowmannovim kapsulama, proksimalni i distalni kanalići, te početni dijelovi sabirnih cjevčica, a u bubrežnoj srži silazni i uzlazni krakovi Henleovih petlji, kao i veće sabirne cijevi (13).

5.2. FIZIOLOGIJA BUBREGA

Bubrezi obavljaju brojne važne funkcije u održavanju homeostaze među kojima su:

- izlučivanje metaboličkih razgradnih produkata i stranih kemikalija
- nadzor nad ravnotežom vode i elektrolita
- nadzor nad osmolarnošću i koncentracijom elektrolita u tjelesnim tekućinama
- regulacija arterijskog tlaka i acidobazne ravnoteže
- metabolizam kostiju
- regulacija hematopoeze
- glukoneogeneza

Na bubrežnu frakciju otpada 22% srčanog minutnog volumena (SMV), te bubrezi predstavljaju jedan od najbolje krvlju perfundiranih organa. Svaki ljudski bubreg se sastoji od 800 tisuća do milijun nefrona, a gubitak svakog nefrona je ireverzibilan. Tako se njihov broj smanjuje zbog bubrežne ozljede, bolesti bubrega ili kao fiziološka pojava u sklopu procesa starenja. Nakon navršene 40. godine života, svakih deset godina broj funkcionalnih nefrona smanjuje se za oko 10%. Iako bubreg ne može regenerirati propale nefrone, adaptacijske promjene omogućuju da preostali nefroni preuzmu funkciju nestalih, te na taj način održe bubrežnu funkciju normalnom (13).

U normotenzivnih pacijenata kod srednjeg arterijskog tlaka 50-150 mm Hg protok krvi kroz bubreg održava bubrežna autoregulacija (14). Njena osnovna funkcija jest da održi opskrbu bubrega kisikom i hranjivim tvarima na normalnoj razini i ukloni otpadne produkte metabolizma unatoč promjenama arterijskog tlaka. Od ukupnog protoka krvi kroz bubreg, 90% se koristi za perfuziju bubrežne kore, a samo 10% za metabolički aktivnu srž. U slučaju pada krvnoga tlaka dolazi do aktivacije simpatikusa i sustava renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) što dovodi do redistribucije protoka krvi prema srži i unutarnjem dijelu kore (15). Zbog visokih metaboličkih zahtjeva srž je posebno osjetljiva na hipoperfuziju i hipoksiju kod pacijenata s kroničnom bolesti bubrega (KBB), ali i kod onih s urednom preoperativnom bubrežnom funkcijom (16).

6. AKUTNA BUBREŽNA INSUFICIJENCIJA

6.1. KLASIFIKACIJA

Akutna bubrežna insuficijencija je sindrom u kojem dolazi do naglog smanjenja ekskretorne i homeostatske funkcije bubrega u roku od nekoliko sati ili dana, što dovodi do akumulacije dušičnih produkata metabolizma kao što su urea i kreatinin, te nemogućnosti održavanja volumena tjelesnih tekućina, koncentracije elektrolita i acidobazne ravnoteže (17).

Za procjenu bubrežne funkcije rutinski se određuju serumski kreatinin (sCr) i diureza jer predstavljaju markere jedinstvene za bubrežnu funkciju koji se ujedno i lako mjere (18). Koristeći preoperativne vrijednosti kreatinina u serumu, može se pomoću različitih formula izračunati razina glomerularne filtracije (GF) i procijeniti funkciju bubrega. Tek kad padne GF ispod 50 ml/min, vidljiv je porast sCr te je on kasni pokazatelj oštećenja bubrežne funkcije. Također, na vrijednost GF utječu dob, spol i tjelesna površina pacijenta (19).

Postoje tri sustava klasifikacije ABI. Prvi je RIFLE (Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure, Loss of kidney function and End-stage kidney disease – Rizik od bubrežne disfunkcije, oštećenje bubrega, zatajenje, gubitak bubrežne funkcije i terminalni stadij bubrežne bolesti) koji se temelji na smanjenju GF-e, porastu sCr te redukciji volumena izlučenog urina (20).

Tri stadija bubrežne insuficijencije su rizik, oštećenje i zatajenje bubrega, dok su dvije moguće varijable ishoda gubitak bubrežne funkcije i terminalni stadij bubrežne bolesti (2). Drugi sustav klasifikacije je AKIN (Acute kidney injury network – Mreža akutnog bubrežnog zatajenja) koji također ima 3 stadija bubrežnog zatajenja temeljena na razini sCr i količini diureze, no treba napomenuti da se, prema AKIN klasifikaciji, pacijentom s bubrežnim zatajenjem smatra svaki pacijent koji je dijaliziran bez obzira na vrijednost sCr ili količini diureze na početku dijalize (21).

Godine 2012. Kidney Disease: Improving Global Outcomes ili KDIGO kliničke smjernice su usvojile kriterije RIFLE i AKIN klasifikacije, te definirale ABI kao pojavu naglog pada bubrežne funkcije (unutar 48 sati) koja dovodi do apsolutnog porasta sCr na vrijednost ≥ 0.3 mg/dL ili kada je unutar 7 dana postotak promjene osnovne vrijednosti sCr $\geq 50\%$ ili kada se diureza smanji na vrijednost < 0.5 mL/kg/h dulje od 6h. Prema KDIGO smjernicama također postoje tri stadija oštećenja bubrega (22).

Sve 3 klasifikacije dijagnosticiraju insuficijenciju na temelju vrijednosti sCr, no on nije dovoljno specifičan i osjetljiv marker bubrežnog oštećenja, te više predstavlja tip funkcionalne promjene. Naime, kreatinin je produkt razgradnje kreatina i fosfokreatina, spojeva koji se nalaze isključivo u mišićima, stoga njegova vrijednost ovisi o dobi, spolu, prehrani i mišićnoj masi (17). Porast kreatinina u serumu vremenski ne korelira s tijekom bubrežne ozljede te se obično javlja sa zakašnjenjem, stoga njegova vrijednost ima nedostatke u dijagnostici rane ABI. Na razinu kreatinina također mogu utjecati volumno preopterećenje, uporaba steroida i mišićna trauma (23).

Oligurija u trajanju duljem od 12h je visokospecifičan marker ABI, no nije dovoljno osjetljiva jer se značajno smanjenje GF-e može pojaviti uz održanu diurezu. Periodi snižene diureze kraći od 12h u perioperacijskom razdoblju manje su specifični jer mogu predstavljati odraz psihološkog stresa pacijenata, kao i prolaznih hemodinamskih promjena (24).

U Tablici 1. prikazana je usporedba navedenih sustava klasifikacije ABI (20, 21, 22).

Tablica 1. Usporedba tri sustava klasifikacije: RIFLE, AKIN i KDIGO.

| RIFLE | AKIN | KDIGO |
|---|---|---|
| Risk <i>Rizik</i> porast sCr 1.5 puta / pad GF > 25% <u>ili</u> diureza: <0.5 ml/kg/h za 6h | Stadij 1 porast sCr 1.5-2 puta ili sCr ≥ 0.3 mg/dL <u>ili</u> diureza <0.5 ml/kg/h > 6h | Stadij 1 porast sCr 1.5-1.9 puta unutar 7 dana ili sCr ≥ 0.3 mg/dL unutar 48h <u>ili</u> diureza <0.5 ml/kg/h 6-12h |
| Injury <i>Oštećenje</i> porast sCr 2 puta / pad GF >50% <u>ili</u> diureza: <0.5 ml/kg/h za 12h | Stadij 2 porast sCr 2-3 puta <u>ili</u> diureza <0.5 ml/kg/h > 12h | Stadij 2 porast sCr 2-2.9 puta <u>ili</u> diureza <0.5 ml/kg/h ≥ 12 h |
| Failure <i>Zatajenje</i> porast sCr 3 puta <u>ili</u> sCr ≥ 4 mg/dL uz akutni porast ≥ 0.5 mg/dL / pad GF >75% <u>ili</u> diureza: <0.3 ml/kg/h kroz 24 h/anurija kroz 12h | Stadij 3 porast sCr 3 puta <u>ili</u> sCr ≥ 4.0 mg/dL uz akutni porast ≥ 0.5 mg/dL <u>ili</u> diureza: <0.3 ml/kg/h > 24 h/ anurija kroz 12h | Stadij 3 porast sCr 3 puta <u>ili</u> sCr ≥ 4.0 mg/dL <u>ili</u> početak bubrežne nadomjesne terapije <u>ili</u> GF < 35 mL/min u pacijenata < 18 godina <u>ili</u> diureza: < 0.3 ml/kg/h ≥ 24 h/anurija ≥ 12 h |
| Loss <i>gubitak funkcije</i> perzistentna ABI (renalna disfunkcija > 4 tj) | | |
| ESRD (End stage renal disease) <i>terminalni stadij bubrežnog zatajenja</i> terminalna faza bubrežnog zatajenja > 3 mj | | |

6.2. BIOMARKERI

S obzirom na to da se GF može smanjiti za više od 50% prije negoli se to odrazi na vrijednost sCr, mogućnost detekcije ABI prije promjene sCr bi predstavljala značajan napredak u njenom zbrinjavanju. Stoga su studije na području funkcionalne genomike i proteomike identificirale bubrežne biomarkere kao potencijalne rane i precizne detektore bubrežnog oštećenja, ali oni su još u fazi istraživanja i njihova primjena u kliničkoj praksi nije široko rasprostranjena. To su molekule koje imaju potencijal za utvrđivanje etiologije ABI, predviđanje ishoda i primjenu specifične terapije. U teoriji, idealan biomarker bi trebao biti visokospecifičan, visokoosjetljiv, jednostavan i jeftin za odrediti, te bi trebao omogućavati brzu dijagnostiku bubrežne disfunkcije. U zadnjih nekoliko godina identificirano je preko 20 različitih biomarkera, a najperspektivnijima su se pokazali lipokalin udružen sa neutrofilnom gelatinazom (NGAL), cistatin C (Cys C), glikoprotein KIM-1, interleukin 18 (IL-18), te protein L-FABP (25).

NGAL je serumski i urinarni marker tubularnog oštećenja, te se u pacijenata sa urednom bubrežnom funkcijom gotovo ne može detektirati. Većina studija je provedena na bolesnicima nakon aortokoronarnog premoštenja, te je kod velikog broja onih koji su u daljnjem tijeku liječenja razvili ABI-u već 2-4h nakon zahvata došlo do porasta vrijednosti NGAL-a u plazmi i urinu, dok se porast sCr pojavio tek 24-48h kasnije (25). Međutim, na vrijednost urinarnog NGAL-a značajno utječe postojeća bubrežna funkcija, stoga ukoliko je GF-a manja od 60 mL/min ne možemo tvrditi kako postoji jasna povezanost između njegove postoperativne vrijednosti i razvitka ABI (26).

Cistatin C je jedan od inhibitora cistein proteinaze. S obzirom na to da se ne veže na proteine plazme, slobodno se filtrira u glomerulima te se gotovo u potpunosti reapsorbira u proksimalnim tubulima. U urinu se normalno nalazi u gotovo nemjerljivim koncentracijama, no svaki proces koji dovodi do oštećenja tubula povisiti će njegovu koncentraciju. Na njegovu vrijednost u serumu može utjecati mnoštvo faktora kao što su dob, disfunkcija štitnjače, debljina, te uporaba kortikosteroida, no porast cisteina C u urinu jako dobro korelira s detekcijom rane ABI i njenom težinom (25).

KIM-1 je transmembranski glikoprotein koji je u normalnim uvjetima minimalno izražen u tkivu bubrega i urinu, no kod ishemijske i nefrotoksične ABI će doći do njegovog značajnog porasta. Također je visokoosjetljiv marker za pojavu ABI u kardiokirurških pacijenata (27).

IL-18 je proupalni citokin i rani biomarker ABI čak i kod pacijenata s KBB-i, no njegova vrijednost raste i u sepsi (27).

L-FABP je citoplazmatski protein zadužen za unutarstanični transport dugolančanih masnih kiselina. U normalnim okolnostima ga nije moguće detektirati u urinu, no njegova vrijednost raste u slučaju ABI. U jednoj provedenoj studiji praćene su vrijednosti L-FABP-a i NGAL-a u procjeni nastanka akutne insuficijencije te je zaključeno kako L-FABP ima visoku osjetljivost, NGAL visoku specifičnost, a za procjenu rizika bolja je njihova kombinacija nego pojedinačno određivanje (25).

6.3. ETIOLOGIJA I INCIDENCIJA

Prema etiologiji tradicionalno ABI dijelimo na prerenalnu, renalnu i postrenalnu. Prerenalna se javlja u 30-60%, renalna u 20-40% i postrenalna u 1-10% kirurških pacijenata (105). Renalna ili intrinzična ABI može biti posljedica poremećaja koji primarno pogađaju bubrežne krvne žile (maligna hipertenzija, hemolitičko-uremički sindrom), tubule (kontrast, antibiotici, mioglobin) ili intersticijsko tkivo (alergijska reakcija, leukemija, limfom), no treba uzeti u obzir da prerenalno oštećenje uslijed dugotrajnije hipoperfuzije prelazi u sekundarni poremećaj u radu bubrega i renalno oštećenje (28).

U Tablicama 2, 3 i 4 navedeni su svi uzroci prerenalne, renalne i postrenalne ABI (18).

Tablica 2. Uzroci prerenalne ABI

| Preoperativni uzroci | Intraoperativni uzroci |
|--|--|
| 1. hipovolemija: gubitak gastrointestinalnim sustavom krvarenje izdvajanje tekućine u 3. prostor (peritoneum, retroperitoneum, lumen crijeva) | 1. hipovolemija: nevidljivi gubitak tekućine (koža, disanje) krvarenje prekomjerna diureza |
| 2. sepsa | 2. hipotenzija zbog niskog sistemskog vaskularnog otpora (posljedica anestezije) |
| 3. zatajenje srca | 3. niski srčani minutni volumen (izazvan zatajenjem srca, anestezijom ili kardiopulmonalnim bypass-om) |
| 4. povećan intraabdominalni tlak | 4. povećan intraabdominalni tlak |
| 5. ciroza, hepatorenalni sindrom | 5. aortalne poprečne stezaljke |
| Lijekovi: NSAID, ACE – inhibitori, antibiotici paracetamol | |

Tablica 3. Uzroci renalne ABI

| Perioperativni uzroci |
|--|
| 1. upala |
| 2. komorbiditeti: kronična bolest bubrega, dijabetes, pretilost, ateroskleroza |
| 3. lijekovi: antibiotici, aspirin, fenitoin, furosemid, NSAID, klopidogetrel, takrolimus |
| 4. radiokontrast |
| 5. endogeni nefrotoksini: hemoglobin, mioglobin |
| 6. acidoza |
| 7. infekcije |
| 8. kardiopulmonalni bypass ili ekstrakorporalna cirkulacija |
| 9. anemija |
| 10. transfuzija eritrocita |
| 11. otopine (bogate kloridima, hidroksietil škrob) |

Tablica 4. Uzroci postrenalne ABI

| Preoperativni uzroci | Intraoperativni uzroci |
|--------------------------|--|
| 1. tumor | 1. kirurška intervencija ili oštećenje |
| 2. hipertrofija prostate | |
| 3. kamenci | |
| 4. krvni ugrušci | |
| 5. neurogeni mjehur | |

ABI se pojavljuje u 2-18% bolničkih pacijenata (18), te u 22-57% svih kritičnih pacijenata (29). Najčešći uzrok ABI tijekom boravka u bolnici je operativni zahvat. Njen najčešći oblik je akutna tubularna nekroza (ATN) koja je rezultat složene interakcije predispozicije, nefrotoksičnog djelovanja, ishemijskih poremećaja i upalnog odgovora (30). ATN čini polovicu svih slučajeva bolničke ABI. U 50% kritičnih pacijenata je ishemijske etiologije (31), te može biti precipitirana kardiokirurškom operacijom ili rupturom aneurizme aorte (32). U bolničkoj populaciji česti su uzroci velike operacije i akutno zatajenje srca, ali u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL) najčešći okidač za pojavu ABI je sepsa (84). U 23 % pacijenata sa teškom sepsom i 51% njih sa septičkim šokom se javlja zatajenje funkcije bubrega (33).

Većina studija koja se bavila istraživanjem incidencije ABI rađena je na pacijentima s područja kardiokirurgije i vaskularne kirurgije (34). U zapadnim zemljama pod rizikom su većinom pacijenti koji se podvrgavaju kardiokirurškim operacijama. Incidencija varira između 0.3-30%, te 3% kardiokirurških pacijenata zahtijeva privremenu ili dugoročnu bubrežnu nadomjesnu terapiju. U ovoj kategoriji etiologija je multifaktorska i njene glavne determinante su: niska ejekcijska frakcija srca, uporaba kontrasta kao medija, hemodinamska nestabilnost, ekstrakorporalna cirkulacija ili kardiopulmonalni bypass (CPB) i krvarenje (35).

Kod transplantacije srca postoji čak tri puta veći rizik u odnosu na druge zahvate na srcu (36). Mortalitet pacijenata kod kojih se insuficijencija pojavi za vrijeme kardiokirurške operacije iznosi i do 60% (37).

U vaskularnoj kirurgiji kod zahvata na torakalnom dijelu aorte bubrežne se komplikacije javljaju u do 50% slučajeva. Često se prezentiraju kao ATN koja je posljedica ishemijsko-reperfuzijske ozljede (38). U slučaju operacije aneurizme torakalne aorte incidencija iznosi 25%, a 8% pacijenata zahtijeva dijalizu (39). Pojava insuficijencije nakon operacije aneurizme abdominalne aorte ovisi o kirurškoj tehnici. Kod otvorenog kirurškog pristupa incidencija umjerene do ozbiljne ABI se kreće od 10-15%, dok je kod endovaskularnog pristupa niža (40).

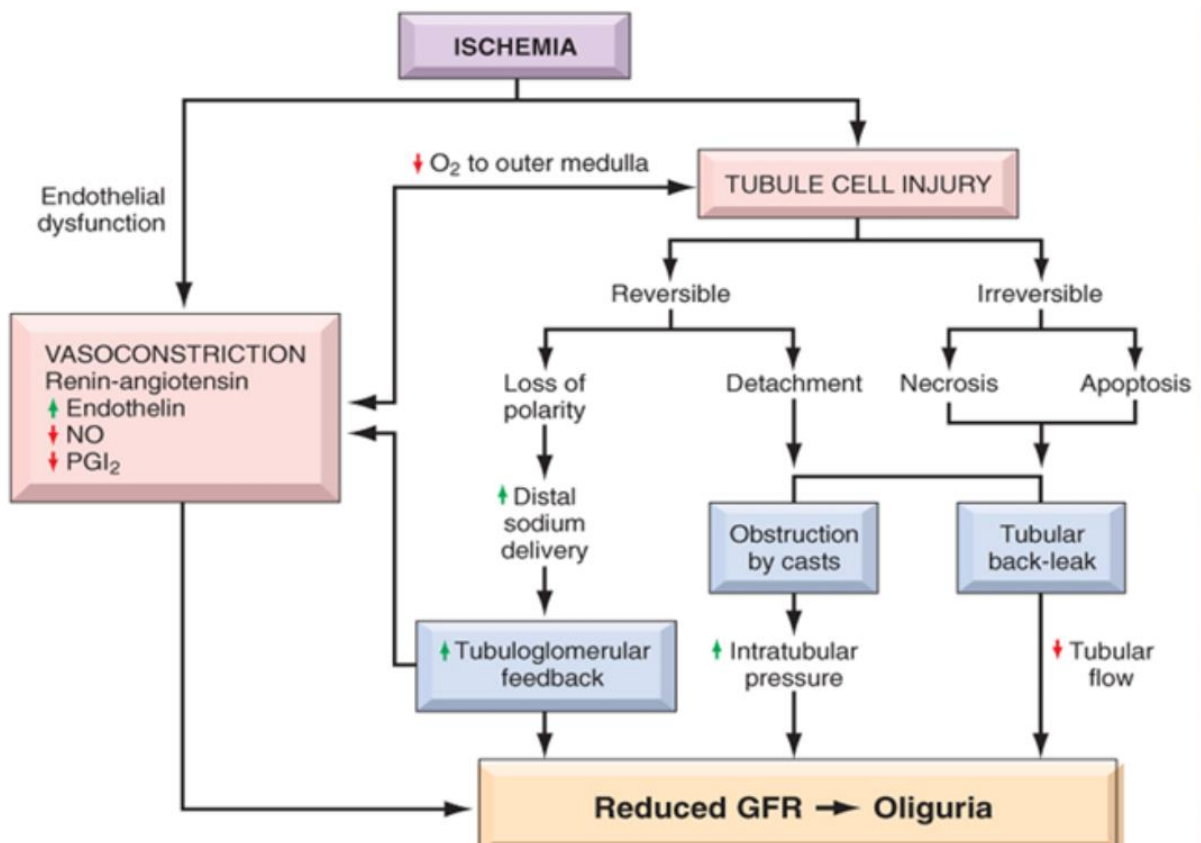
U 1% populacije pacijenata opće kirurgije sa urednom preoperativnom bubrežnom funkcijom nakon zahvata se razvije ABI, što povećava rizik postoperativnog morbiditeta tri puta, a postoperativnog mortaliteta pet puta (41). Danas se u kirurgiji daje prednost laparoskopskim tehnikama zbog njihove neinvazivnosti, manje poslijeoperacijske boli i bržeg cijeljenja rane, no laparoskopski postupci zahtijevaju stvaranje pneumoperitoneuma insuflacijom plina CO₂. Pritom dolazi do rasta intraabdominalnog tlaka i nastanka hormonskih promjena, te su bubrežna funkcija i protok krvi uglavnom smanjeni (42). Pacijenti koji se podvrgavaju laparoskopiji i laparotomiji imaju povećanu incidenciju pojave insuficijencije (43). ABI se pojavljuje u 8.5% pacijenata podvrgnutih zahvatu formiranja želučane premosnice radi liječenja pretilosti (44), te u 11.8% onih podvrgnutih operaciji debelog crijeva (45). Kod transplantacije jetre incidencija iznosi 30%. U prvom tjednu nakon transplantacije vodeći uzroci su prerenalna azotemija i ATN, a u drugom do četvrtom tjednu sepsa i toksičnost kalcineurinskih inhibitora (46).

6.4. PATOFIZIOLOGIJA I PATOGENEZA

Fiziološki gledano bubrezi su drugi organ po potrošnji kisika te primaju veliku količinu krvi, ali u usporedbi s ostalim organima imaju niski postotak ekstrakcije kisika, te su zato jako osjetljivi na promjene u protoku krvi i ishemiju (47). Smanjenje srednjeg arterijskog tlaka (mean arterial pressure, MAP) potiče sistemski i lokalni odgovor. Dolazi do aktivacije simpatičkog dijela živčanog sustava, otpuštanja antidiuretskog hormona, te RAAS sustav povećava aktivnost angiotenzina II. Posljedično dolazi do povećane reapsorpcije natrija, retencije tekućine i očuvanja GF. Ukoliko se kasnije hipoperfuzija ne korigira, angiotenzin II lokalno uzrokuje vazokonstrikciju aferentne i eferentne arteriole što smanjuje GF. Ti mehanizmi funkcioniraju ukoliko je MAP viši od 75-80 mmHg jer pri nižim vrijednostima učinkovitost autoregulacije naglo pada (28).

Nakon oštećenja bilo koje etiologije, osnovne promjene koje se događaju na razini preostalih nefrona su hiperfiltracija i hipertrofija za čiju regulaciju je odgovoran RAAS sustav koji ujedno ima ulogu u kontroli hemodinamike. Hiperfiltracija i hipertrofija dovode do povećanja metaboličkih potreba. Ukoliko je prisutna ishemija i metaboličke potrebe nisu adekvatno zadovoljene pokreću se anaerobni metabolički mehanizmi, te dolazi do nastanka acidoze i stvaranja kisikovih radikala čime se pokreće začarani krug oštećenja preostalih nefrona. Oštećenje nefrona može se dogoditi na razini glomerula ili tubulointersticija, ali neovisno o razini primarnog procesa oštećenja koja će kasnije uslijediti su istovjetna. Kada je kritična masa nefrona izgubljena, dolazi do pojave kliničkih simptoma (48).

Akutna tubularna nekroza (ATN) je najčešći uzrok ABI, te predstavlja akutno parenhimsko oštećenje bubrega. Može biti uzrokovana hipotenzijom i hipoperfuzijom tijekom operativnog zahvata, septičkim stanjima, te djelovanjem nefrotoksičnih lijekova u perioperacijskom razdoblju (49). Za njen razvoj odgovorna je kombinacija mikrovaskularne i tubularne ozljede. Intrarenalna vazokonstrikcija uzrokovana lokalnim vazoaktivnim medijatorima, aktivacija tubuloglomerularne povratne sprege, strukturno oštećenje endotela i aktivacija leukocita dovode do mikrovaskularne ozljede. Mehanizmi tubularnog oštećenja uključuju apoptozu i nekrozu epitela, tubularnu opstrukciju i difuziju glomerularnog filtrata u peritubularni prostor (30). Ishemijsko-reperfuzijsko oštećenje potiče mehanizme upale koji također uzrokuju direktno oštećenje tubularnih stanica i disfunkciju mikrocirkulacije (17).



Slika 1. Patogeneza nastanka akutne tubularne nekroze. (Preuzeto sa web stranice: <http://geoffrey-reedlife.blogspot.hr/2011/01/acute-tubular-necrosis-atn.html>)

Hipoperfuzija prvo uzrokuje funkcionalno prerenalno oštećenje, te osim vazokonstrikcije arteriola dolazi do oštećenja glomerularnih kapilara, smanjenja propusnosti glomerularne membrane kao i ukupne filtracijske površine. Posljedično se smanjuje GF, ali stanice bubrežnog parenhima ostaju očuvane. Ukoliko se reperfuzija ne uspostavi prerenalno oštećenje progredira u ATN jer dolazi do iscrpljenja autoregulacije. Smanjenjem protoka kroz peritubularnu kapilarnu mrežu dolazi do hipoksije i oštećenja tubularnih stanica (50). Oštećenje stanica proksimalnih tubula smanjuje reapsorpciju natrija, a manja koncentracija iona natrija uzrokuje još jaču vazokonstrikciju aferentne arteriole što dodatno doprinosi pogoršanju bubrežne funkcije. Ostaci nekrotičnih tubularnih stanica zatvaraju tubule, te tako povisuju intrarenalni tlak koji retrogradno dodatno smanjuje GF (20).

U septičkim stanjima sustavna hipotenzija i posljedična hipoperfuzija, poremećaj autoregulacije, te stvaranje mikrotromboza u glomerularnim i peritubularnim kapilarama dovode do razvoja ABI. Također, u važne mehanizme nastanka ubrajamo intrarenalnu vazokonstrikciju, otpuštanje citokina i kisikovih radikala, te poremećaje koagulacije i fibrinolize (51).

Radiokontrast može inducirati patološku vazokonstrikciju u bubregu, te uzrokovati hipoksično i toksično oštećenje bubrežnih stanica. Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) remete autoregulaciju inhibirajući vazodilataciju aferentne arteriole posredovanu prostaglandinima, a narušavanjem ravnoteže između intrarenalnih vazodilatatora i vazokonstriktora uzrokuju intrarenalnu ishemiju (38). ACE-inhibitori i blokatori receptora za angiotenzin također djeluju na autoregulaciju jer sprječavaju lokalno djelovanje bradikinina i tako onemogućuju konstrikciju eferentne arteriole (52). Antimikrobni lijekovi mogu djelovati toksično kada im je koncentracija u tubulima previsoka (aminoglikozidi) ili mogu uzrokovati akutni intersticijski nefritis (penicilini, cefalosporini, fluorokinoloni) (2).

7. PREOPERATIVNI PERIOD

7.1. PROBIR PACIJENATA I RIZIČNI ČIMBENICI

Preoperacijski probir pacijenata koji su rizični za razvoj ABI prvi je korak koji omogućuje njihovo individualno zbrinjavanje. Obradom pacijenata moguće je identificirati i modificirati rizike kako bi se poboljšao njihov poslijeoperacijski ishod, smanjio broj komplikacija, te spriječilo pogoršanje bubrežne funkcije. Rizične faktore dijelimo u tri skupine: faktore vezane uz pacijente, faktore vezane uz operativni zahvat, te različita stanja koja mogu dovesti do ABI (38).

U faktore vezane uz pacijente ubrajamo: stariju dob, ženski spol, šećernu bolest, kroničnu bolest bubrega (KBB), periferne vaskularne bolesti, bolesti jetre, kongestivno zatajenje srca, kroničnu opstruktivnu bolest pluća (KOPB) i lijekove koji djeluju nefrotoksično (34).

Populacija ≥ 65 godina smatra se rizičnom skupinom zbog pojave degenerativnih promjena u bubregu, te većeg broja komorbiditeta u usporedbi s mlađom populacijom. Osim strukturnih i funkcijskih promjena bubrega, u starijoj populaciji češće susrećemo kardiovaskularne bolesti, malnutriciju, arterijsku hipertenziju, opstruktivnu uropatiju, maligne bolesti i veću uporabu nefrotoksičnih lijekova (NSAID, aminoglikozidi, kemoterapijski protokoli), a sve to ju čini podložnijom za razvoj ABI (53).

Bubrežnu bolest razvija 30% o inzulinu ovisnih dijabetičara i 5-10% o inzulinu neovisnih dijabetičara. Hiperglikemija uzrokuje mikroangiopatske promjene na sitnim krvnim žilicama bubrega, te dolazi do pojave mikroalbuminurije. Rizični faktori za nastanak dijabetičke nefropatije su hipertenzija, hiperglikemija, starija dob, kolesterol i pušenje (54).

KBB je poznati rizični faktor i za razvoj drugih ozbiljnih komplikacija s visokom stopom mortaliteta tijekom boravka u bolnici. Pacijente s KBB potrebno je dijalizirati unutar 24h do kirurškog zahvata kako bi se smanjio rizik za pojavu preopterećenja tekućinom, poremećaja elektrolita ili uremijskog krvarenja te kako bi im se težina približila "suhoj tjelesnoj težini" (55).

U načine na koje akutne i kronične bolesti jetre utječu na bubreg ubrajamo hepatorenalni sindrom te smanjeni sistemski otpor i perfuzijski tlak (56).

Nefrotoksičnost lijekova je rijetka komplikacija, javlja se u 10-20% pacijenata liječenih aminoglikozidima (najčešće gentamicinom) obično 7-10 dana nakon njihove primjene. Aminoglikozidi se nakupljaju u proksimalnim tubulima i oštećuju ih. Njihov nefrotoksični

učinak potenciraju uznapredovala dob, postojeća bubrežna bolest, sepsa, bolesti jetre, hipovolemija, metabolička acidoza, kao i istovremena primjena drugih lijekova. NSAID uglavnom pokazuju toksični učinak kada se daju u kombinaciji sa drugim nefrotoksičnim lijekovima (38). ACE-inhibitori, blokatori receptora za angiotenzin, beta laktamski antibiotici, amfotericin B i ciklosporin također pokazuju nefrotoksično djelovanje (30).

U faktore vezane uz operativni zahvat ubrajamo kardiokirurške i vaskularne zahvate, transplantaciju organa, hitne operativne zahvate i aplikaciju radiokontrasta.

U kardiokirurgiji uporaba intravenskog kontrasta, primjena i duljina trajanja kardiopulmonalnog bypassa (CPB), uporaba intraaortalne balon pumpe, hipotermički cirkulatorni arest, sindrom niskog srčanog minutnog volumena, potreba za vazopresorima, te broj potrebnih transfuzija krvi tijekom zahvata pospješuju razvoj insuficijencije (57). Postoji nekoliko prediktivnih indeksa za pojavu ABI u kardiokirurgiji koji predstavljaju dobru početnu točku za rano zbrinjavanje rizičnih pacijenata. Primjerice, Acute Kidney Injury following Cardiac Surgery (AKICS) indeks vrednuje preoperativne (dob veća od 65 godina, vrijednost kreatinina iznad 1.2 mg/dL, koncentracija glukoze u kapilarnoj krvi >140 mg/dL, zatajenje srca) intraoperativne (vrijeme trajanja operacije >2h) i postoperativne (niski srčani output, niski centralni venski tlak) parametre povezane uz ABI (58). Indeks osmišljen od strane Thakara i suradnika prema KDIGO kriterijima ima najveću prediktivnu vrijednost. On vrednuje viši sCr, šećernu bolest, KOPB, prethodne kardiokirurške operacije, teže kardiovaskularne bolesti i ženski spol kao važne preoperativne rizične faktore (59).

U vaskularnoj kirurgiji ishemija bubrega zbog postavljene klipse na aorti i pad tlaka tijekom zahvata mogu uzrokovati ABI. Također, prilikom operativnih manipulacija na aorti dio ateroma ili tromba koji se nalazi na njenoj stijenci može dospjeti u bubrežnu arteriju, te uzrokovati bubrežnu emboliju i ATN. Endovaskularni zahvati na aorti zbog primijenjene velike količine kontrasta predstavljaju rizik za pojavu ABI (30).

U pacijenata s postojećom bubrežnom disfunkcijom, hipovolemijom, teškim srčanim zatajenjem, multiplim mijelomom i dijabetesom posebice nefrotoksično može djelovati radiokontrast. Insuficijencija se pojavljuje uglavnom 24-48h nakon intravenske aplikacije (60). Nakon analize 8357 pacijenata koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI) Mehran i suradnici predložili su klinički indeks za predikciju postoperativne, kontrastom inducirane ABI. Za parametre su uzeli dob i spol, KBB sa sCr-om > 1.5 mg/dL, dijabetes, viši stupanj New York Heart Association (NYHA) klasifikacije, prethodni plućni edem, te intraoperativno: sistolički arterijski tlak < 80 mmHg, potreba za inotropnim lijekovima ili

mehaničkom cirkulatornom potporom, volumen apliciranog kontrasta, te porast omjera volumen kontrasta/vrijednost GF. Pacijenti koji imaju barem 3 parametra pozitivna će imati 26%-tni rizik razvijanja kontrastom inducirane ABI i 1% vjerojatnost potrebe za dijalizom nakon PCI (61).

U općoj kirurgiji indeks za pojavu ABI koristi 9 sljedećih preoperativnih rizičnih faktora: dob ≥ 56 godina, muški spol, kongestivno zatajenje srca, ascites, hipertenzija, hitni zahvat, intraperitonealna operacija, preoperativni sCr $> 106 \mu\text{mol/L}$ i šećerna bolest. Prema tom indeksu pacijente klasificiramo u 5 razreda. U prvom su razredu pacijenti koji imaju ≤ 2 rizična faktora s incidencijom pojave ABI od 0.2%, dok pacijenti u petom razredu, s više od 6 rizičnih faktora imaju incidenciju pojave 9.5% (41). Kod operacije postavljanja želučane prenosnice pojavi insuficijencije pridonosi viši indeks tjelesne težine, hiperlipidemija i uporaba ACE-inhibitora ili blokatora angiotenzinskih receptora (44). U prvom tjednu nakon transplantacije jetre rizični faktori za pojavu ABI su razina serumskog albumina $< 3.2 \text{ g/dL}$, preoperativna renalna disfunkcija, uporaba dopamina i disfunkcija presađka, a u drugom do četvrtom tjednu bakterijska infekcija, tj. sepsa (46). Liječenje imunosupresivima kao što su ciklosporin, takrolimus ili sirolimus također može djelovati nefrotoksično (2).

Rizični čimbenici su i različita stanja kao što su sepsa, hipotenzija, krvarenje, žutica, hipoksija, multiorgansko zatajenje, rabdomioliza i povećani intraabdominalni tlak. Uslijed operativnog zahvata, akutnog pankreatitisa, abdominalne traume i mezenterične ishemije stanje povećanog intraabdominalnog tlaka može uzrokovati različite stupnjeve renalne disfunkcije (38).

8. INTRAOPERATIVNI PERIOD

Za vrijeme operativnog zahvata najbitnije je održati hemodinamsku stabilnost, tj. individualne vrijednosti bubrežnog perfuzijskog i sistemskog arterijskog tlaka s obzirom na pacijenta i vrstu zahvata. Održavanje perfuzije kao i euvolemije nije jednostavno, a anestezija i operativni zahvat mogu zamaskirati klasičnu sliku hipovolemije. U procjeni perfuzije jako je bitna primjena invazivnog monitoringa (19). Srednji arterijski tlak, srčana frekvencija i koncentracija laktata su mjere koje nam indirektno mogu ukazati na postojanje tkivne hipoksije. Kako ne bi došlo do pojave bubrežne insuficijencije preporuča se da vrijednost srednjeg arterijskog tlaka bude veća od 60-65 mmHg (62).

Radi održavanja perfuzije tkiva i adekvatnog intravaskularnog volumena primijenjuje se terapija nadomjesnom tekućinom. S obzirom na indikaciju od tekućina se koriste kristaloidi, koloidi te krvni pripravci. Fiziološku otopinu i Ringerov laktat ubrajamo u kristaloide, a albumine i sintetski hidroksietil škrob u koloidne. Fiziološka otopina sadrži samo natrijev klorid, te je u usporedbi sa plazmom hiperkloremijska i hipertonična, stoga volumeni veći od 30 mL/kg mogu uzrokovati hiperkloremijsku metaboličku acidozu koja smanjuje bubrežni protok krvi, srčani minutni volumen, kontraktilnost miokarda, te uzrokuje egzacerbaciju hiperkalemije. Sadašnje preporuke uključuju korištenje kristaloida i albumina, s tim da prednost nad fiziološkom otopinom ima Ringerov laktat čiji je sastav sličniji plazmi. Otopine za infuziju koje sadrže hidroksietil škrob treba izbjegavati jer mogu uzrokovati pojavu ABI (19). Ciljno vođena hemodinamska terapija (goal directed therapy, GDT) je metoda koja uključuje intenzivni monitoring i promptno zbrinjavanje perioperativne hemodinamike u kritičnih pacijenata kod kojih zbog primjene tekućine radi postizanja adekvatnog srčanog volumena postoji veći rizik od pojave volumnog preopterećenja (17). Fiziološki gledano volumno preopterećenje rezultira pojavom kongestije u organima koja može doprinijeti njihovoj progresivnoj disfunkciji. Tako primjerice povišenjem venskog i intrakapsularnog tlaka u bubregu može doći do značajnog smanjenja perfuzije i glomerularne filtracije (63). Vrijeme primjene sistemske nadomjesne terapije je ključno. Eksperimentalni dokazi ukazuju na to kako rana primjena u odnosu na odgođenu reducira bubrežnu upalu i poboljšava mikrovaskularnu perfuziju u stanjima sistemskog upalnog odgovora. Osim tekućine, GDT uključuje i primjenu inotropnih lijekova koji pojačavaju hemodinamski učinak tekućina i smanjuju rizik pojave volumnog preopterećenja. GDT je najbolja metoda koja smanjuje mogućnost pojave hipovolemije, ali i

volumnog preopterećenja, te osigurava fiziološke vrijednosti hemodinamskih parametara kao što su srčani minutni volumen, srčani indeks i opskrba tkiva sa kisikom (17,64).

Hipertoničari čiji je srednji arterijski tlak veći od 110 mmHg i dijabetičari imaju povećani rizik od nastanka hipotenzije tijekom operacije što kod njih povećava učestalost kardiovaskularnih i bubrežnih komplikacija (19). Također, s nastankom hipotenzije za vrijeme zahvata povezuje se primjena ACE-inhibitora, stoga ih je potrebno isključiti najmanje 10h prije početka anestezije (55).

Neovisno o preoperativnoj vrijednosti hemoglobina, intraoperativna transfuzija eritrocita je rizični faktor. Terapijski cilj transfuzije jest poboljšanje funkcije bubrega povećanjem dopreme kisika, ali postoje dokazi da transfuzija eritrocita zapravo može doprinijeti ozljedi bubrega u osjetljivih pacijenata, posebice kardiokirurških pacijenata, te rezultirati nepovoljnijim ishodom (65, 66). Paradoksalno, eritrociti uneseni transfuzijom mogu pogoršati dostavu kisika, djelovati proupalno, uzrokovati oksidativni stres, te stimulirati aktivaciju leukocita i koagulacijske kaskade (67).

Primjena laparoskopije povezana je sa smanjenom perfuzijom bubrega zbog insuflacije plina u trbušnu šupljinu, stoga se za vrijeme pneumoperitoneuma ne preporučuje da insuflacijski tlak bude veći od 15 mmHg (19,68). Primjena kardiopulmonalnog bypassa za vrijeme kardiokirurških operacija pak može uzrokovati akutne promjene u dostavi kisika i posljedično oštećenje (47).

Uporaba kontrasta uzrokuje prolazno smanjenje bubrežnog protoka krvi koje uglavnom zahvaća bubrežnu srž, što dovodi do oštećenja stanica bubrežnih tubula (69). Kontrastom inducirana ABI se definira kao porast sCr $\geq 25\%$ (> 0.5 mg/dL) unutar 48h od primjene injekcije kontrasta (70). Visoki rizik za njenu pojavu imaju hemodinamski nestabilni pacijenti, kao i oni sa KBB ili prethodnom nefrektomijom jer aplikacijom kontrasta kod tih pacijenata dolazi do još većeg gubitka kapaciteta autoregulacije, što rezultira ishemijom srži. Diuretici mogu uzrokovati hipovolemiju i prerenalno oštećenje te pojačati učinak nefrotoksičnih lijekova, stoga bi ih trebalo pažljivo primjenjivati. U slučaju pojave volumnog preopterećenja diuretici su korisni za njegovu korekciju (22).

Odabir oblika anestezije za operativni zahvat ovisi o želji pacijenta, njegovim komorbiditetima, terapiji, laboratorijskim nalazima i odluci anesteziologa. Regionalnom anestezijom vršimo blokadu simpatikusa na razini T4-T10 što smanjuje oslobađanje adrenalina, kortizola, te učinak katekolamina na vazokonstrikciju bubrega (71). Kod loše kontroliranih hipertoničara

epiduralna anestezija može dovesti do hemodinamske nestabilnosti, te uzrokovati lošu perfuziju bubrega i akutno oštećenje, no ukoliko je kod pacijenta održana normotenzija i izovolemija, epiduralna je anestezija sigurna te čak može umanjiti incidenciju nastanka postoperativne ABI. Kod opće anestezije inhalacijski anestetici smanjuju perfuzijski tlak bubrega jer smanjuju periferni vaskularni otpor. Među njima najčešće korišten je sevofluran iako se smatra mogućim uzrokom bubrežne ozljede zbog potencijalne fluoridne toksičnosti. Studije u praksi nisu dokazale da fluoridi utječu na koncentracijsku sposobnost bubrega, stoga sevofluran možemo smatrati sigurnim sve dok izbjegavamo dugotrajnu anesteziju s niskim protocima. Intravenski anestetici djelomično ovise o ekskreciji bubregom što treba imati na umu kod pacijenta s postojećom bubrežnom disfunkcijom koji su iz tog razloga posebno osjetljivi na djelovanje benzodiazepina i barbiturata, ali i narkotika koji imaju aktivne metabolite, primjerice meperidina i morfija. Također, mehanička ventilacija s pozitivnim tlakom za vrijeme opće anestezije može smanjiti minutni volumen, bubrežnu perfuziju, te glomerularnu filtraciju (55). Intraoperativne epizode hipotenzije, istovremena uporaba koloida i kristaloida, količina upotrebljenih koloida, transfuzija eritrocita, uporaba vazoaktivnih lijekova, te dulje trajanje anestezije povezani su s povećanom incidencijom postoperativne ABI (43). Ako pacijent ima postojeću bubrežnu disfunkciju cilj nam je da tijekom operacije srednji arterijski tlak bude viši od 65-70 mm Hg, diureza veća od 0.5 mL/kg/h, centralni venski tlak 10-15 mm Hg, a plućni arterijski tlak zatvaranja 10-15 mm Hg (55).

9. POSTOPERATIVNI PERIOD

U postoperativnom periodu potrebno je redovito pratiti unos i iznos tekućine, laboratorijske pokazatelje bubrežne funkcije, te stanje elektrolita i acidobazne ravnoteže (72). Promjene sCr s obzirom na osnovnu vrijednost bi trebale biti alarmantni znak bolničkom timu za brze korektivne intervencije jer čak i manji porast sCr je povezan sa većim mortalitetom. Također, na razvoj ABI može ukazati nastanak metaboličke acidoze ili poremećaja elektrolita, kao što je hiperkalemija (2). Postoperativne komplikacije kao što su akutna srčana disfunkcija, krvarenje, sepsa, rabdomioliza i povećani intraabdominalni tlak mogu uzrokovati bubrežnu disfunkciju (30). Nakon transplantacije srca ozbiljne komplikacije kao što su sepsa i zatajenje srca prethode razvoju ABI u 60% pacijenata (36). Nakon transplantacije jetre disfunkcija presađka, reoperacija i pojava infekcije povezuju se s nastankom bubrežne insuficijencije (46).

Zbrinjavanje insuficijencije uključuje očuvanje postojeće bubrežne funkcije i prevenciju akutnih komplikacija (27). Ako se ABI razvije postoje tri potencijalna ishoda. Prvi je oporavak i povratak osnovne bubrežne funkcije, drugi je razvitak KBB u prethodno zdravim bubrezima i treći je ubrzanje progresije već postojeće KBB te 5 puta veći rizik za pojavu terminalnog stadija (2). Nakon epizode ABI kod mnogih pacijenata oštećenje progredira do kronične bubrežne disfunkcije, a potpuni oporavak se javlja u svega 15% pacijenata (30).

Svaki veći operativni zahvat potiče pojavu sindroma sistemskog upalnog odgovora (SIRS) koji pridonosi razvoju ABI. Kaskadnom aktivacijom stanica imunskog sustava dolazi do razvoja upalnog odgovora i oštećenja brojnih organa, uključujući bubrege (30). Smrt može biti direktna posljedica zatajenja bubrega ili rezultat pojave komplikacija u drugim organskim sustavima koje dovode do njihovog zatajenja (73). Smrtnost kirurških pacijenata, u kojih se postoperativno pojavila ABI, iznosi 26.4%, dok u pacijenata koji ju nisu razvili iznosi 2.5% (74). Pacijenti sa stadijem "F", prema RIFLE kriterijima, imaju 25 puta veći rizik za smrt nakon operacije srčanih valvula u usporedbi sa pacijentima bez insuficijencije (75).

9.1. KOMPLIKACIJE

Pacijenti sa ABI imaju veću vjerojatnost nastanka postoperativnih komplikacija kao što su krvarenje, imobilnost, infekcija i sporije cijeljenje kirurške rane te imaju veću vjerojatnost prebacivanja u jedinicu intenzivnog liječenja (JIL).

Ako se na vrijeme ne prepozna ili ne liječi, ABI rezultira povećanjem cirkulirajućeg volumena zbog smanjenog lučenja soli i vode, elektrolitskim disbalansom i poremećajima acidobaznog statusa. Također, javljaju se i kardiovaskularne (plućni zastoj, aritmije), neurološke (poremećaji stanja svijesti), gastrointestinalne (erozije, ulkusi, povraćanje, proljevi) i hematološke (depresija koštane srži, hemoliza, smanjena sinteza eritropoetina) komplikacije (49).

U kardiokirurških pacijenata moguć je nastanak kardioresalnog sindroma, složenog poremećaja koji uključuje niski srčani minutni volumen kao posljedicu zatajenja srca te akutnu ili kroničnu bubrežnu disfunkciju. Također, sindrom može uzrokovati višestruko organsko zatajenje (MODS). Stoga, rani znakovi niskog srčanog minutnog volumena bi se trebali što prije prepoznati i liječiti optimiziranjem srčanog ritma i frekvencije, poboljšanjem biventrikularne kontraktibilnosti, smanjenjem potreba za kisikom i povećanjem dostave kisika korištenjem tekućina, inotropa ili uređaja za olakšani rad srca (intraaortalna balon pumpa) (47).

U zbrinjavanju bubrežnih komplikacija potreban je multidisciplinarni pristup. Koordinirana skrb od strane nefrologa, anesteziologa, specijalista hitne medicine i kirurga nužna je radi postizanja povoljnijeg ishoda liječenja (34). Metabolička acidoza se može korigirati intravenskom primjenom bikarbonata, a kod hiperkalijemije bitno je smanjiti unos kalija, primijeniti 10 mL 10% kalcijevog glukonata i.v. kroz 2 minute (ponavljanje po potrebi) uz dodatak otopine glukoze s inzulinom i.v. Također, korisni su kelatori kalija i beta-blokatori (salbutamol). Ako se pojavi anemija ili disfunkcija trombocita uzrokovana uremijom, primijenjujemo transfuziju i dezmopresin (49).

Još uvijek ne postoje smjernice kada početi sa primjenom dijalize i odluka se temelji na kliničkoj procjeni. Indikacije za hitnu dijalizu su perzistirajuća hiperkalijemija i acidoza (pH < 7.2) koje ne odgovaraju na prethodno navedenu terapiju, hipervolemija i plućni edem bez prisutne diureze refraktorni na terapiju, značajno kataboličko stanje s brzoprogresivnim zatajenjem funkcije, uremija i uklanjanje nefrotoksičnih lijekova (49)

10. ZAŠTITNE MJERE

U zaštitne mjere ubrajamo mjere primarne prevencije koje smanjuju pojavu bubrežnog oštećenja u pacijenata bez dokazane akutne bubrežne disfunkcije i mjere sekundarne prevencije kojima se sprječava pojava dodatnog oštećenja u pacijenata s već dokazanom bubrežnom disfunkcijom (30). Nefarmakološke i farmakološke zaštitne mjere bi se trebale upotrijebiti u pacijenata koji su pod povišenim rizikom. Cilj tih mjera jest osiguravanje optimalne bubrežne opskrbe sa krvlju i kisikom, smanjenje metaboličkih potreba i izbjegavanje uporabe nefrotoksičnih lijekova (76).

U nefarmakološke mjere ubrajamo povećanje intravaskularnog volumena, održavanje bubrežnog protoka krvi i perfuzijskog tlaka te izbjegavanje nefrotoksičnih lijekova (30).

Intravaskularna primjena tekućina, očuvanje funkcije srca i hemodinamska stabilnost omogućuju održavanje euvolemije i očuvanje autoregulacije koji osiguravaju optimalnu opskrbu bubrega krvlju i kisikom (30). Uporaba tekućina je od vitalne važnosti i treba joj pristupiti s oprezom jer u slučaju pojave volumnog preopterećenja može dovesti do slabijeg cijeljenja kirurške rane, povećanog trajanja mehaničke ventilacije i povišenja intraabdominalnog tlaka koji negativno utječe na bubrežnu funkciju (77). Za procjenu adekvatne terapije nadomjesnom tekućinom postoji nekoliko kliničkih parametara: MAP, kapilarno punjenje, srčana frekvencija, diureza i varijabilnost pulsog tlaka (76). Za početnu volumnu ekspanziju (u odsutnosti hemoragičnog šoka) sadašnje preporuke uključuju korištenje izotoničnih kristaloida, te izbjegavanje otopina hidroksietil-škroba (78). Ključna mjera za prevenciju kontrastom inducirane ABI uključuje hidraciju infuzijom izotonične kristaloidne otopine 3 mL/kg 1h prije izlaganja kontrastu i 1 mL/kg/h 6-24h nakon izlaganja (17). Ostale mjere su manji volumen apliciranog kontrasta, korištenje izoosmolarnoga ili hipoosmolarnoga neionskog jednog kontrasta i alkalizacija urina sa natrijevim hidrogenkarbonatom (79).

Održavanje adekvatne bubrežne perfuzije je najvažnija preventivna mjera jer 80% pacijenata sa postoperativnom ABI imaju epizodu hemodinamske nestabilnosti (80). Pad krvnog tlaka mogu uzrokovati hipovolemija, sepsa, srčana disfunkcija, anestezija, mehanička ventilacija i neadekvatna uporaba antihipertenzivnih lijekova (38). Bubrežna autoregulacija počinje slabiti kada MAP padne ispod vrijednosti od 75-80 mmHg (81). Održavanjem MAP na vrijednosti većoj od 60-65 mmHg osiguravamo adekvatnu bubrežnu perfuziju, ali za prevenciju bubrežnog oštećenja kod starijih pacijenata i dijabetičara potrebne su nešto više vrijednosti (47). Ako je

intravaskularni volumen uredan, a srednji arterijski tlak nije zadovoljavajuć moguća je uporaba vazopresora noradrenalina. Na taj način liječi se hipotenzija i ne kompromitira bubrežni, hepatalni ili gastrointestinalni protok krvi (30). Također, u slučaju vazodilatatornog šoka i sepse uporaba noradrenalina neophodna je radi zbrinjavanja renalne hipoperfuzije. Nedavne studije su pokazale kako vazokonstriktori i inotropi ne povećavaju mortalitet u kritičnih pacijenata, stoga zajedno sa primjenom tekućine imaju ključnu ulogu u prevenciji ABI preko rane hemodinamske optimizacije (82). U liječenju postoperativnog vazodilatatornog šoka koji je otporan na katekolamine moguća je uporaba vazopresina i terlipresina (30).

ACE-inhibitori i blokatori receptora za angiotenzin se često koriste za liječenje hipertenzije, zatajenja srca i dijabetičke nefropatije, no mogu imati nefrotoksični učinak. Osim njih, NSAID te antibiotike kao što su aminoglikozidi, penicilini, cefalosporini, fluorokinoloni također treba izbjegavati, a dijagnostičke i terapijske postupke sa intravenskom aplikacijom kontrasta svesti na što manju mjeru (52).

Većina studija o perioperativnim zaštitnim mjerama rađena je na kardiokirurškim pacijentima koji su pod višim rizikom zbog preoperativne kritične funkcije srca, potrebe za dijagnostičkim postupcima koji koriste kontrast kao medij, učinka CPB, povećane incidencije krvarenja i sindroma niskog minutnog volumena srca. (83). Hemodilucija za vrijeme operacije premoštenja koronarnih arterija povećava incidenciju ABI, stoga se preporuča njeno limitiranje za vrijeme CPB i održavanje hematokrita na vrijednosti većoj od 21% i hemoglobina > 7 g/dl (38). U kontrastnoj nefropatiji alkalizacija urina s natrijevim bikarbonatom se pokazala korisnom. Također, studija provedena na 100 kardiokirurških pacijenata podvrgnutih operaciji premoštenja koronarnih arterija pokazala je kako postoperativna uporaba natrijevog bikarbonata smanjuje incidenciju ABI (84).

Trenutno ne postoje čvrsti dokazi o učinkovitosti kliničke primjene bilo koje specifične farmakološke terapije. Smanjenje metaboličkih zahtjeva, posebice bubrežne srži, može se osigurati sedacijom pacijenata, ali i primjenom diuretika. Furosemid smanjuje zahtjeve za kisikom tako što blokira Na/K-ATP-aznu pumpu, a manitol tako što povećava bubrežni protok krvi i uklanja slobodne toksične radikale (85), no s uporabom diuretika treba biti vrlo oprezan jer ne postoje dokazi da poboljšavaju ishod pacijenata s ABI. Uporaba furosemida povezuje se s višim postoperativnim vrijednostima sCr u kardiokirurških pacijenata, dok manitol u kombinaciji s dopaminom može pridonijeti oštećenju tubula (86).

Aдекватnu opskrbu krvlju uglavnom održava euvolemija i vazodilatacija aferentne arteriole. Dopamin, fenoldopam, atrijski natriuretski peptid (ANP) mogu inducirati tu vazodilataciju i

povećati bubrežni protok krvi (38). Učinak dopamina ovisi o dozi te iako niske doze povećavaju bubrežni protok krvi, infuzija dopamina se nije pokazala korisnom u prevenciji i liječenju ABI, niti u smanjenju smrtnosti (30). Fenoldopam djeluje na dopaminske receptore i također povećava diurezu. Nekoliko studija je dokazalo njegov preventivni učinak u kardiokirurških pacijenata (76), no potencijalna neželjena nuspojava njegove primjene je sistemska hipotenzija (87). Atrijski natriuretski peptid (ANP) se oslobađa kao odgovor na povećani volumen i tlak u desnom atriju te posjeduje diuretsko i natrijuretsko djelovanje. Niske doze rekombinantnog humanog ANP su postigle značajnu redukciju bubrežnog oštećenja u kardiokirurških pacijenata sa dekompenziranim kongestivnim zatajenjem srca. Više doze ANP se ne preporučuju jer mogu dovesti do sistemske hipotenzije (88).

Statini u kardiokirurških pacijenata smanjuju smrtnost zbog antioksidativnog, antitrombotskog i protuupalnog učinka (89). U jednoj studiji preoperativna uporaba statina, u populaciji pacijenata koji se podvrgavaju operaciji premoštenja koronarnih arterija, smanjila je rizik pojave postoperativne ABI za 40%, no premalo studija je napravljeno da bi se statini uvrstili u preporuke za prevenciju ABI (90).

Od novijih potencijalnih lijekova treba spomenuti antagonista receptora za endotelin i levosimendan. Dokazano je kako nakon CPB dolazi do disfunkcije endotela zbog smanjene ekspresije sintetaze dušikovog oksida i povećane ekspresije endotelina. Endotelin potiče renalnu vazokonstrikciju koja ima potencijalnu ulogu u razvoju insuficijencije. Na životinjskim modelima, za vrijeme CPB, primijenjen je antagonist receptora za endotelin koji pokazao da reducira učinak endotelina kao i broj upalnih stanica te dovodi do pada vrijednosti klirensa kreatinina (91). Levosimendan je lijek koji se koristi u terapiji akutnog zatajenja srca, no pokazao je povoljan učinak i na bubrežnu funkciju u kardiokirurških pacijenata. Poboljšava kontrakciju ventrikula i diastoličku funkciju bez povećanja potreba za kisikom. Također, posjeduje protuupalni učinak te uzrokuje dilataciju vena i smanjenje centralnog venskog tlaka. Svi ti učinci zajedno imaju važnu ulogu u smanjenju bubrežne kongestije i povećanju bubrežnog perfuzijskog tlaka (92).

11. ZAKLJUČAK

ABI je ozbiljna komplikacija perioperacijskog razdoblja koja utječe na morbiditet i mortalitet pacijenata, te se povezuje s produljenim bolničkim liječenjem. Važno je pravodobno prepoznati pacijente s povišenim rizikom i primijeniti zaštitne mjere koje će smanjiti mogućnost pojave novih oštećenja ili ublažiti progresiju postojećih. Pacijenti koji odlaze na kardiokirurške i vaskularne operativne zahvate posebno su podložni razvoju insuficijencije. Intraoperativno nužno je vršiti kontrolu krvarenja, optimizirati srčani minutni volumen, stabilizirati hemodinamiku, osigurati dostatnu bubrežnu perfuziju, adekvatno odabrati anestetike i operativne tehnike, te minimalizirati lijekove koji reduciraju bubrežnu funkciju. Pacijenti koji razviju ABI imaju tri potencijalna ishoda: oporavak osnovne bubrežne funkcije, razvoj KBB u prethodno zdravom bubregu te progresiju već postojeće KBB. Za prevenciju progresije bubrežne bolesti ključno je održavanje ravnoteže tekućina, adekvatnog sistemskog arterijskog tlaka i izbjegavanje nefrotoksina. Novi biomarkeri pokazuju daleko bolji potencijal od sadašnjeg "zlatnog standarda" kreatinina, ali idealan biomaker još ne postoji. Zasad, rezultati se temelje na istraživanjima na malom broju ispitanika te još nije poznat referentni raspon niti za jedan biomarker. Visokokvalitetna perioperacijska skrb bi se trebala fokusirati na evaluaciju rizika i pažljivo monitoriranje bubrežne funkcije jer rana dijagnostika znakova bubrežnog oštećenja zajedno sa zaštitnim mjerama potencijalno smanjuje mortalitet, duljinu bolničkog liječenja i troškove te poboljšava ishod u pacijenata.

12. ZAHVALE

Prije svega, zahvaljujem svojoj mentorici, doc.dr.sc. Danieli Bandić-Pavlović na predloženoj temi, stručnoj pomoći i savjetima koji su omogućili nastanak ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem i svim profesorima i asistentima Medicinskog fakulteta u Zagrebu na prenesenom znanju i uloženom vremenu te svojim kolegama i prijateljima uz koje su mi godine studija protekle lakše i ljepše i zbog kojih će mi studiranje ostati među najljepšim uspomenama.

Na kraju posebno zahvaljujem svojoj obitelji, mami i tati na podršci i razumijevanju svih ovih godina.

13. LITERATURA

1. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. Kidney attack. JAMA. 2012; 307:2265-2266.
2. Borthwick E, Ferguson A. Perioperative acute kidney injury: risk factors, recognition, management and outcomes. BMJ. 2010; 341:85-91.
3. Bihorac A, Yavas S, Subbiah S, Hobson CE, Schold JD, Gabrielli A, i sur. Long term risk of mortality and acute kidney injury during hospitalization after major surgery. Ann Surg. 2009; 249:851-858.
4. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, lenght of stay, and cost in hospitalized patients. J Am Soc Nephrol. 2005; 16:3365-3370.
5. Stewart J, Findlay G, Smith N, Kelly K, Mason M, Adding result to injury. A review of patients who died in hospital with a primary diagnosis of acute kidney injury. NCEPOD. 2009 <http://www.ncepod.org.uk/2009aki.htm>.
6. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2009; 53:961-973.
7. Karadža V, Majerić Kogler V, Perić M, Popović Lj, Šakić K, Vegar Brozović V. Klinička anesteziologija i reanimatologija. Zagreb: Medicinski fakultet, Katedra za anesteziologiju i reanimatologiju, 2004.
8. Mclure H, Rubin A. Review of local anaesthetic agents. Minerva Anesthesiol. 2005; 71:59-74.
9. Hemmings HC JR. The pharmacology of Intravenous Anesthetic Induction Agents: A Primer. Anesthesiology News Special Edition. 2010; http://www.anesthesiologynews.com/download/Induction_ANSE10_WM.pdf
10. Eger E. Characteristics of anesthetic agents used for induction and maintenance of general anesthesia. Am J Health Syst Pharm 61:20
11. Yoo YC, Shim JK, Song Y, Yang SY, Kwak YL. Anesthetics influence the incidence of acute kidney injury following valvular heart surgery. Kidney Int. 2014; 86(2):414-22.
12. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. Zagreb: Medicinska naklada; 2011
13. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2012

14. Loutzenhiser R, Griffin K, Williamson G , i sur. Renal autoregulation: new perspectives the protective and regulatory roles of the underlying mechanisms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006; 290:R1153-67.
15. Stein JH, Boonjarern S, Mauk RC, i sur. Mechanism of the redistribution of renal cortical blood flow during hemorrhagic hypotension in the dog. *J Clin Invest*. 1973; 52:39-47.
16. Redfors B, Bragadottir G, Sellgren J, Sward K, Rickstein SE. Acute renal failure is not an "acute renal success"- a clinical study on the oxygen renal supply/demand relationship in acute kidney injury. *Crit Care Med*. 2010; 38:1695-1701.
17. Gross JL, Prowle JR. Perioperative acute kidney injury. *British Journal of Anaesthesia*. 2015; 1-6 doi: 10.1093/bjaceaccp/mku030
18. Goren O, Matot I. Perioperative acute kidney injury, *BJA*. 2015; 115:ii3-ii14 doi:10.1093/bja/aev380
19. Jones DR, Lee HT. Surgery in the patient with renal dysfunction. *Med Clin N Am*. 2009; 93:1083-93.
20. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group. *Crit Care*. 2004; 8:204-212.
21. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007; 11(2):R31.
22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury, *Kidney Int Suppl*. 2012; 2, 2; doi:10.1038/kisup.2012.2
23. Kumar P, Clark M. Kumar & Clark's Clinical Medicine. London: Saunders Elsevier. 2009
24. Prowle JR, Liu YL, Licari E, i sur. Oliguria as a predictive biomarker of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care*. 2011; 15:R172.
25. I. Mesar, N. Bašić-Jukić. Proteomika u nefrologiji. *Acta Med Croatica*. 2014; 68:233-237.
26. Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR, Ma Q, Worcester E, Akhtar SA, i sur. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5:2154-2165.

27. Calvert S, Shaw A. Perioperative acute kidney injury. *Perioperative Medicine*. 2012; 1:6.
28. McLure H and Rubin A. Review of local anaesthetic agents. *Minerva Anesthesiol*. 2005; 71:59-74.
29. Thakar CV, Christianson A, Freyberg R, Almenoff P, Render ML. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Crit Care Med*. 2009; 37: 2552-8.
30. Webb ST, Allen D. Perioperative renal protection. Continuing Education in Anaesthesia. *Critical Care & Pain*. 2008; 8:176-180.
31. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units-causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Critical care medicine*. 1996; 24:192–198.
32. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006; 1:19–32.
33. Riedermann NC, Guo RF, Ward PA. The enigma of sepsis. *J Clin Invest*. 2003; 112:460-7.
34. Thakar CV. Perioperative acute kidney injury, *Advances in Chronic Kidney Disease*. Elsevier Inc. 2013; 20:67-75.
35. Di Tomasso N, Monaco F, Landoni G. Hepatic and renal effects of cardiopulmonary Bypass. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2015; 29:151–161.
36. Boyle JM, Mouall S, Arrigain S i sur. Risks and outcomes of acute kidney injury requiring dialysis after cardiac transplantation. *Am J Kidney Disease*. 2006; 48:787-796.
37. Hoste EA, Cruz DN, Davenport A, i sur. The epidemiology of cardiac surgery associated acute kidney injury. *Int J Artif Organs*. 2008; 31:158-65.
38. Domi R, Ohri I, Andrea G, Sula H, Hafizi A, Janko A i sur. The anesthesiologists have a role in preventing perioperative renal failure. *Anaesth Pain & Intensive Care*. 2012; 16:85-90.
39. Godet G, Fleron MH, Vicaute E i sur. Risk factors for acute postoperative renal failure in thoracic or thoracoabdominal aortic surgery: a prospective study, *Anesth Analg*. 1997; 85:1227-1232.

40. Wald R, Waikar SS, Liangos O, Pereira BJ, Chertow GM, Jaber BL. Acute renal failure after endovascular vs open air of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2006; 43:460-466
41. Kheterpal S, Tremper KK, Heung M, i sur. Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery: results from a national data set, *Anesthesiology*. 2009; 110:505-15.
42. Demyttenaere S, Feldman IS, Fried GM. Effect of pneumoperitoneum on renal perfusion and function: a systematic review. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2007; 21:152-160.
43. Teixeira C, Rosa R, Rodrigues N, Mendes I, Peixoto L, Dias S. Acute Kidney Injury after Major Abdominal Surgery: A Retrospective Cohort Analysis, *Critical Care Research and Practice*. 2014; Article ID132175, 8 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/132175>
44. Thakar CV, Kharat V, Blanck S, Leonard AC. Acute kidney injury after gastric bypass surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007; 2:426-430.
45. Causey MW, Maykel JA, Hatch Q, Miller S, Steele SR. Identifying risk factors for renal failure and myocardial infarction following colorectal surgery. *Journal of Surgical Research*. 2011; 170:32-37.
46. Cabezuelo JB, Ramirez P, Rios A i sur. Risk factors of acute renal failure after liver transplantation. *Kidney Int*. 2006. 69:1073-1080.
47. Di Tomasso N, Monaco F, Landoni G. Renal protection in cardiovascular surgery. *F1000 Research*. 2016; 5:331 doi:10.12688/f1000research.7348.1
48. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, i sur. *Harrison's Principles of internal medicine*. 17th edition. New York: McGrawHill; 2008.
49. Božidar Vrhovac, Igor Francetić, Branimir Jakšić, Boris Labar, Boris Vucelić. *Interna medicina*. 3. izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008
50. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet*. 2005; 365:417-430.
51. Stjepan Gamulin, Matko Marušić, Zdenko Kovač. *Patofiziologija*. 7. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011
52. Sakan S, Bašić Jukić N, Bandić Pavlović D, Baronica R, Zah Bogović T, Bekavac Mišak V, i sur. Acute kidney injury in perioperative settings. *Signa Vitae*. 2014; 9:11-14

53. Del Giudice A, Piemontese M, Valente G, Prencipe M, Di Giorgio C, Aucella F. Acute kidney injury in the elderly: epidemiology, risk factors and outcomes. *J Nephrol Therapeut.* 2012; 2:129.
54. Ueda H, Ishimura E, Shoji T, Emoto M, Morioka T, Matsumoto N i sur. Factors affecting progression of renal failure in patients with Type 2 Diabetes, *Diabetes Care,* 2003;26:1530-1534.
55. Bača Kocman I, Bašić Jukić N, Topalović Grković M, Perić M. Anesteziološki pristup bolesniku s kroničnom bubrežnom bolesti. *Acta Med Croatica.* 2014; 68:129-134.
56. Cardenas A, Gine P. Acute on chronic liver failure: the kidneys. *Current Opinion in Critical Care.* 2011; 17:184-189.
57. Slogoff S, Reul GJ, Keats AS i sur. Role of perfusion pressure and flow in major organ dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thoracic Surg.* 1990; 50:911-918.
58. Palomba H, de Castro I, Neto AL, i sur. Acute kidney injury prediction following elective cardiac surgery: AKICS Score. *Kidney Int.* 2007; 72:624-631.
59. Kristovic D, Horvatic I, Husedzinovic I, i sur. Cardiac surgery-associated acute kidney: risk factors analysis and comparison of prediction models. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015; 21(3):366-73.
60. Aspelin P, Aubry P, Fransson, i sur. Nephrotoxic effects in high risk patients undergoing angiography. *N Eng J Med.* 2003; 348:491.
61. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, i sur. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44(7):1393-1399.
62. Leone M, Asfar P, Radermacher P, Vincent JL, Martin C. Optimizing mean arterial pressure in septic shock: a critical reappraisal of the literature. *Crit Care.* 2015; 19:101.
63. Herrler T, Tischer A, Meyer A, Feiler S, Guba M, Nowak S, i sur. The intrinsic renal compartment syndrome: new perspective in KDIGO transplantation. *Transplantation.* 2010. 89:40-46.
64. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett Edl. Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomized Controlled trial. *Crit Care.* 2005; 9:R687-R693.
65. Koch CG, Li L, Sessler I, i sur. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *The New England Journal of Medicine.* 2008; 358:1229-1239.

66. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, i sur. Acute kidney injury after cardiac surgery. Focus on modifiable risk factors. *Circulation*. 2009; 119:495-502.
67. Almac F, Ince C. The impact of storage on red cell function in blood transfusion. *Best Practice and Research*. 2007; 21:195-208.
68. Pérez J, Taurá P, Rueda J, i sur. Role of dopamine in renal dysfunction during Laparoscopic surgery. *Surg Endosc*. 2002; 16:1297-301.
69. Azzalini L, Spagnoli V, Ly HQ. Contrast-Induced Nephropathy: From Pathophysiology to Preventive Strategies. *Can J Cardiol*. 2016; 32:247-255.
70. Waikar SS, Liu KD, Chertow GM: Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3:844-861.
71. Li Y, Zhu S, Yan M. Combined general/epidural anesthesia (ropivacaine 0.375%) versus general anesthesia for upper abdominal surgery. *Anesth Analg*. 2008; 106:1562-5.
72. Wilkinson AH, Cohen DJ. Renal failure in the recipients of nonrenal solid organ transplants. *J Am Soc Nephrol*. 1999; 10:1136-44.
73. Award AS, Okusa MD. Distant organ injury following acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007; 293:F28-9
74. Abelha FJ, Botelho M, Fernandes V, Barros H. Outcome and quality of life of patients with acute kidney injury after major surgery. *Nefrologia*. 2009; 29:404-14.
75. Englberger L, Suri RM, Greason KL, Burkhart HM, Sundt TM, Daly RC, i sur. Deep hypothermic circulatory arrest is not a risk factor for acute kidney injury in thoracic aortic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.02.045.
76. Domi R, Ohri I, Andrea G, Sula H, Hafizi A, Janko A, i sur. The anesthesiologists have a role in preventing perioperative renal failure. *Anaesthesia, Pain & Intensive Care*. 2012; 16:85-90.
77. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2010; 6:107-115.
78. Vincent JL. Fluid resuscitation: colloids vs crystalloids. *Acta Clin Belg Suppl*. 2007; 62: 408–411.
79. Chen SL, Zhang J, Yei F, i sur. Clinical outcomes of contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a prospective, multicenter, randomized study to analyze the effect of hydration and acetylcysteine. *Int J Cardiol*. 2008; 126:407-413.

80. Carmichael P, Carmichael AR. Acute renal failure in the surgical setting. *ANZ J Surg* 2003; 73:144-153.
81. Ronco C, Bellomo R. Prevention of acute renal failure in the critically ill. *Nephron Clin Pract.* 2003; 93:C13-C20.
82. Belletti A, Castro ML, Silveti S, i sur. The Effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Br J Anaesth.* 2015; 115:656–675.
83. Parolari A, Pesce LL, Pacini D, i sur. Risk factors for perioperative acute kidney injury after adult cardiac surgery: role of perioperative management, *Ann Thorac Surg.* 2012; 93:584-591.
84. Haase M, Haase Fielitz A, Bellomo R, Devararajan P, Story D, Matalanis G, i sur. Sodium bicarbonate to prevent increases in serum creatinine after cardiac surgery: a pilot double-blind, randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2009; 37:39-46
85. Venkataraman R, Kellum J. Prevention of Acute renal failure. *Chest.* 2007; 131:300-308.
86. Van der Voort PHJ, Boerma EC, Koopmans M, Zandberg M, de Ruiter J, Gerritsen RT. Furosemide does not improve renal recovery after hemofiltration for acute renal failure: a double blind randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009; 37:533-538.
87. Ng MK, Tremmel J, Fitzgerald PJ, Fearon WF. Selective renal arterial infusion of fenoldopam for the prevention of contrast-induced nephropathy. *J Interv Cardiol.* 2006; 19:75-79.
88. Sward K, Valsson F, Odencrants P, Samuelsson O, Ricksten SE. Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: a randomized placebo-controlled trial. *Crit Care Med.* 2004; 32:1310-1315.
89. de Waal BA, Buise MP, van Zundert AA. Perioperative statin therapy in patients at high risk for cardiovascular morbidity undergoing surgery: a review. *BR J Anaesth.* 2015; 114(1):44-52.
90. Virani S, Nambi V, Polsani VR, i sur. Preoperative statin therapy decreases risk of postoperative renal insufficiency. *Cardiovasc Ther.* 2010; 28:80-86.

91. Zager RA, Johnson AC, Andress D, I sur. Progressive endothelin-1 gene activation initiates chronic/end-stage renal disease following experimental ischemic/reperfusion injury. *Kidney Int.* 2013; 84(4):703-712.
92. Parissis JT, Adamopoulos S, Antoniades C, I sur. Effects of levosimendan on circulating pro-inflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 2004; 93(10):1309-12.

14. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 15. kolovoza 1991. u Zagrebu gdje sam završila osnovnu školu „Silvije Strahimir Kranjčević“ i II. opću gimnaziju. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2010. godine. Dobitnica sam Dekanove nagrade za najboljeg studenta druge godine. Za vrijeme studija bila sam članica studentskih udruženja CroMSIC i EMSA te sam sudjelovala u studentskim radionicama, kongresima i projektu škola hitne medicine u Dubrovniku (Dubrovnik Summer School of Emergency Medicine). U okviru katedre za anatomiju i kliničku anatomiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu godinu dana sam radila kao demonstratorica pod vodstvom dr. Gorana Ivkića, te u okviru katedre za internu medicinu sam godinu dana radila kao demonstratorica kliničke propedeutike u Sveučilišnoj klinici za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac pod vodstvom prim.dr.sc. Dragice Jureša Soldo.